Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor : Professor Dr.med. Werner Wachsmuth.

" Über die Behandlung mit androgenen Nebennierenrindensubstanzen und die Ausscheidung der C-17-Ketosteroide im Urin beim Prostatakarzinom."

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians Universität Würzburg

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von Gertrud, Elisabeth Peppmeier

aus Karlsruhe in Baden.

Würzburg 1954

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor : Professor Dr.med. Werner Wachsmuth.

" Über die Behandlung mit androgenen Nebennierenrindensubstanzen und die Ausscheidung der C-17-Ketosteroide im Urin beim Prostatakarzinom."

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians Universität Würzburg

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von Gertrud, Elisabeth Peppmeier

aus Karlsruhe in Baden.

W ü r z b u r g 1954

Referent: Prof. Dr. med. H. K. Fuchs

Korreferent: Prof. Dr. med. Werner Wachsmuth

Tag der mündl. Prüfung:

14. Mai 1954

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Es ist das Verdienst H u g g i n s, den neuen, aussichtsreichen Weg in der Bekämpfung der Krebserkrankung gefunden zu haben, nachdem sich die bis heute geübtesten Therapieformen, Operation, Bestrahlung und Chemotherapie als unzulänglich erwiesen hatten.

Da wir in zunehmendem Maße erkennen, daß es sich beim Krebs um eine Erkrankung des gesamten Organismus handelt, die letztgenannten Bekämpfungsmittel jedoch Angriffe auf einen rein lokalen Herd bedeuten, so ist es uns klar, daß hierdurch die Krebszelle im Organismus niemals ganz und endgültig vernichtet wird. Die wenigen erzielten Dauerheilungen dürften als ein Produkt aus einer glücklich gestimmten Abwehrlage des erkrankten Organismus und der Therapie betrachtet werden. Da aber die endgültige Überwindung durch den Organismus sehr selten gelingt, so resultieren aus unseren Bemühungen meist nur vorübergehende Besserungen, aber keine Ausheilungen.

In Erkennung einer u r s ä c h l i c h e n D y s k r a s i e des lokal in Erscheinung tretenden Wachstumsexcesses versucht nun H u g g i n s dieser in Form einer h u m o r a l e n Ä n d e r u n g durch g e w a l t s a m e V e r s c h i e b u n g d e s H o r m o n s p i e g e l s zu Leibe zu rücken, und läßt damit eine Idee neu erstehen, die bereits White 1893 gebar, indem er prostata-hypertrophische Hunde mit Kastration zu behandeln begann.

Verständlicher Weise spielte die Frage nach dem E n t s t e h u n g s m e c h a n i s m u s d e s G e s c h w u l s t w a c h s t u m s in der experimentellen Medizin eine umfassende Rolle. T r i p o d machte einen zusammenfassenden schematischen Versuch, in welchem er zwei Hauptgruppen, nämlich ä u ß e r e und i n n e r e F a k t o r e n unterschied.

I n n e r e F a k t o r e n :

1. Erblichkeit
2. Rasse
3. Organdisposition

Ä u ß e r e F a k t o r e n :

1. Nahrung (Wirkung von Diät und Vitaminen)
2. Strahlung (Röntgenstrahlen, Radioaktivität, Kern- und Kosmische Strahlen)
3. Chronische Reize
4. Cancerogene Stoffe

L a c a s s a g n e konnte feststellen, daß bei den inneren Faktoren Rasse und Organdisposition keine eigentliche Gesetzmäßigkeit besteht.

Die Cancerogenen Stoffe lassen sich in charakteristische Gruppen einteilen:

1. C a n c e r o g e n e A z o v e r b i n d u n g e n :

   - Naphtylamin (beim Blasentumor)
   - p - Dimethylaminobenzol (beim Lebertumor)

2. C a n c e r o g e n e P o l y h e t e r o z y k l e n :

   1, 2, 5, 6, Dibenzacredin (Sarkome)

   1, 2, 5, 6, Dibenzocabazol (Blasentumor)

3. C a n c e r o g e n e C h i n o l i n e :

   Styryl 430
   (lokale Sakome)

4. C a n c e r o g e n e B e n z a n t h r a z e n e :

   Dibenzazoanthrazen, Benzpyren, Methylcholanthren

Cholesterin, Oestron, Testosteron, Progesteron

Gallensäure, Desoxycholsäure, Dehytronorcholin, 20-Aethyl-cholanthren

Benzpyren, Aethyl - Butylstilben, Stilboestrol, Cyren B

Die Cancerogen-Verbindungen zeigen zum Teil gewisse strukturelle

sowie funktionelle Analogie. So z.B. sind Butylstilbene gleichermaßen oestrogen als auch cancerogen (Dodds).

Im Zusammenhang der vorliegenden Arbeit interessiert besonders die Wechselwirkung zwischen Steroidhormonen und Karzinogenese.

Wie in den folgenden Abschnitten eingehend ausgeführt werden soll, haben die Sexualhormone einen umfassenden, direkten Einfluß auf den Stickstoffhaushalt, die Eiweißsynthese und die Bildung von Protoplasma.

Die Krebszelle unterscheidet sich stoffwechselmäßig kaum von der normalen, körpereigenen Zelle. Der wesentlichste Unterschied muß in einer Verschiedenheit des Eiweißaufbaues, besonders der Nucleoproteidstruktur und der Fermentsysteme liegen.

Durch die - fermentative? - Wirksamkeit der Steroidhormone auf die lebende Zelle erhebt sich im Zusammenspiel der von Tripod aufgestellten kazinogenetisch bedingten inneren und äußeren Faktoren der Gedanke, daß eine Mißstimmung im humoralen Hormonspiel letztes auslösendes Agens zur Entartung der normalen zur Karzinommutterzelle darstellt.

Viele in den letzten Jahren gemachte Versuchsergebnisse und erfolgreiche Resultate am Krankenbett konnten, in diesem Lichte betrachtet, eine zusammenfassende Erklärung finden, gleichwie die günstige Wirkung der Steroidhormone in ihrer therapeutischen Anwendung beim Karzinom in dieser Richtung zu deuten wäre, und hiermit die Sentenz Huggins: daß Steroidhormone gleichermaßen cancerogen als auch cancerolytisch seien.

Huggins stellte fest, daß sowohl durch Kastrationen als auch durch Einspritzung oestrogener Substanzen ein Verstummen der Sekretionsfunktion mit einer Verkleinerung der Prostata einhergeht, während er bei Gaben von Testikelhormon entgegengerichtete Wirkung konstatieren konnte. Die gleiche Wirkung ließ

sich auch bei neoplastisch veränderten Vorsteherdrüsen machen.

H u g g i n s gibt zahlreiche klinische Fälle von Prostatakarzinom an, die länger als fünf Jahre erscheinungsfrei geblieben sind und von denen er 20 % als klinisch geheilt ansieht durch Verabfolgung von Diäthylstilböstrol. W i l d b o l z konnte in 75 bis 90 % bei 77 Fällen von Prostatakrebs durch Hormonbehandlung eine deutliche Besserung mit Rückgang des Tumors erzielen. B a u e r, L i n d e r und R e h n beobachteten sogar eindeutige Rückbildung von Metastasen. R e h n konnte ferner bei postklimakterischen Frauen mit östrogenen Hormonangaben das Mammakarzinom zur Rückbildung bringen. Ferner gelang es ihm, bei B l a s e n p a p i l l o m e n nach Verabreichung sowohl von weiblichem als auch von männlichem Hormon Wachstumshemmungen und Nekrosen zu erzielen, jedoch keine vollständige Heilung. Auch B l a s e n k a r z i n o m e ließen sich durch große Gaben von Östradiol zur Verkleinerung bringen, in einigen Fällen verschwand der Tumor sogar vollkommen.

Bemerkenswert erscheint auch die Beeinflussung von M e l a n o s a r k o m m e t a s t a s e n durch östrogene Stoffe bei Frauen nach dem Klimakterium. Der ganze Geschwulstwachstumsprozeß kommt zum Stillstand, das Auftreten weiterer Metastasen wird verhindert und die bestehenden Primärtumoren selbst werden wesentlich kleiner.

V e i l konnte mit großen Progynondosen eine lang anhaltende Remission bei einer akuten M y e l o b l a s t e n l e u k ä m i e erzielen, sowie auch L o e p e r, L e S o u r d und S t e r b o u l über Erfahrung einer günstigen Beeinflussbarkeit der L e u k ä m i e durch Hormone verfügen.

Ihren umfassendsten und erfolgreichsten A n w e n d u n g s b e r e i c h fanden die S e x u a l h o r m o n e jedoch noch bis heute beim P r o s t a t a k a r z i n o m.

G e i ß e n d ö r f e r konnte im Tierexperiment an Mäusen nachweisen, daß die Außendrüse der Prostata auf Hormonbehandlung mit Atrophie und Schrumpfung reagiert, während die p e r i u r e t h r a l e Drüse durch vermehrtes Wachstum antwortet. R e i n h a r d konnte diese Feststellung bestätigen und dahin-

gehend erweitern, daß nicht allein das in der Mehrzahl der Fälle aus der Außendrüse entstehende Prostatakarzinom, sondern auch die die Innendrüse erfassende Hypertrophie, sowie die normale, gesunde Prostata auf Oestrogenbehandlung mit Atrophie, resp. mit einem Schwinden in Größe, Form und Konsistenz reagiert. Mit dieser Atrophie wird die Prostata gleichzeitig in ihrer Funktion verändert, sie verliert ihren Charakter als Geschlechtsdrüse.

Im selben Sinne wie das Gewebe der normalen Drüse läßt sich das P r o s t a t a k a r z i n o m, pathogenetisch aus Keimdrüsengewebe hervorgegangen, d u r c h H o r m o n e m o r p h o l o g i s c h und i n k r e t beeinflussen. Ob das Neoplasma in seiner Gesamtheit völlig verschwindet, ob es lediglich im Sinne einer r e g r e s s i v e n M e t a m o r p h o s e vorübergehend seine Malignität einbüßt, läßt sich in so kurzer Zeit angewandter Therapie nicht mit gültiger Sicherheit entscheiden.

Die Ergebnisse H u g g i n s im mikroskopischen Präparat hormonell - therapeutisch beeinflußter Prostatakarzinome bestätigen einen entscheidenden Eingriff auf die T u m o r z e l l e, die v a k u o l o g e n d e g e n e r i e r t. Von einigen anderen Autoren wurde ebenfalls eine cystostatische Einwirkung auf die Neoplasmazelle im Tierexperiment beobachtet.

An der hiesigen Universitätsklinik konnten folgende Erfahrungen in der Anwendung von Östrogenen beim Prostatakarzinom gemacht werden:

Es wurden 25 bis 50 mg Cyren A-Presslinge verwendet, wobei es sich um ein Stilbenderivat handelt, daß in seiner oestrogenen Wirksamkeit viermal stärker ist als die natürlichen Oestrogene.

Es konnten Veränderungen psychischer und physischer Art festgestellt werden (Kirschner), wie Euphorie, Besserung der quälenden Metastasenschmerzen im Beckenbereich, Zunahme von Appetit und Gewicht, Verdichtung und Eburnisierung der osteolytischen Knochenmetastasen, Atrophie der Testikel, Gynäkomastie, Größenabnahme des hohen Zylinderepithels und Sistieren der Sekretion in der Prostata, stärkere Pigmentierung der Raphe Scroti und der Mammillen, ödematöse Diathese, Auftreten sogenannter Kastrationszellen in der Hypophyse, Verlangsamung der Blutkörperchen-

senkungsgeschwindigkeit, Stimulation des Hämopoetischen Systems, Erlöschen von Libido und Potenz und Veränderungen im Androgenhaushalt im Sinne einer Verschiebung des Testes-Nebennierenrindenandrogenquotienten.

Diese letztgenannte Feststellung, ferner die generativen Erscheinungen des Cyrens im Sinne einer Feminisierung des Mannes mit ihrem Schwerpunkt in der Ausbildung einer Gynäkomastie, die Boden eines Mammakarzinoms beim Manne werden kann, sowie die bereits von Geißendörfer gemachte Erfahrung des Weiterwachsens der periurethralen Drüse wurden Anlaß zur Änderung des angewandten Hormons. Hierauf soll an späterer Stelle ausführlich eingegangen werden.

Obgleich die Beeinträchtigung des Primärtumors durch Hormongaben ein wesentlicher Anteil in Bezug auf die Besserung der örtlichen Beschwerden (Aufhebung von Dysurie, Rest-Harn, Rückstauung ect.) zufällt, so bedeutet sie doch ein Geringes gegenüber den Gesamtauswirkungen des humoralen Hormonspiegels, die uns schon grob sichtbare Anzeichen liefern, in dem bereits oben ausführlich geschilderten Sensationen, von denen hier nur folgende wiederholt werden sollen:
Atrophie der Hoden, Schwellung und Spannung der männlichen Brustdrüsen, sowie Sklerosierung und eigenartige Verkalkung der bestehenden Knochenmetastasen.

Den Veränderungen im Knochensystem dürfte eine Umstellung des gesamten Calzium-Stoffwechsels zugrunde liegen.

So konnten J.B. Herrmann, E. Kirsten und J. Krakkauer ein hypercalzämisches Syndrom bei Androgen- und Östrogentherapie deutlich erkennen, indem sie Patienten mit osteolytischen Mammakarzinom - Metastasen und osteolytischem Reticulosarkom mit Testosteron bzw. Diäthylstilböstrol therapierten. Das Auftreten der Hypercalzaemie ging mit toxischen Reaktionen und Symptomen der Niereninsuffizienz (Nephrocalzinose) einher. Selbige Autoren weisen darauf hin, daß sich deshalb nur Patienten mit intakter Nierenfunktion für Hormontherapie eignen, da eine Belastung für niereninsuffiziente Patienten zu

irreversiblen Schäden führen würde.

Ferner konnte J.W. C o n n bei Injektion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) eine deutliche Abnahme der Natrium - und Chlorkonzentration im Schweiß, weniger deutlich im Urin feststellen, bei einem gleichzeitigen Anstieg der C-17-Ketosteroidausscheidung im Urin.

Von wesentlichem Interesse dürften an dieser Stelle die experimentell fundierten Erfahrungen Ch. D. K o c h a k i a n (Oklahoma Medical Research Institute) sein über die B e e i n f l u s s u n g des S t i c k s t o f f h a u s h a l t e s bei A n t r o g e n a p p l i k a t i o n e n an Mensch, Hund und Ratte. Anwendung von aus männlichem Urin gewonnenen Hormonextrakten, später synthetischen, kristallinen Androgenen (Androstendion und Testosteron) erzeugt beim kastrierten Tier als auch beim Patienten eine wesentliche Herabsetzung der Urinstickstoffausscheidung mit Veränderungen des Harnstoffgehaltes bei unveränderten fäkalen Stickstoffwerten. Gleichzeitig wurde eine maximale Stickstoffretention pro die konstatiert verbunden mit einer Gewichtszunahme der Versuchsperson. Die Gewichtszunahme ging nach einer bestimmten Zeit wieder etwas zurück. Ein Vergleich der relativen Wirksamkeit der verschiedenen, in öliger Lösung verabreichten Androgene in Bezug auf ihre Fähigkeit, eine maximale Zunahme des Körpergewichts zu bewirken, ergibt folgendes Bild für die Gesamtretention und für die maximale Stickstoffretention:
Testosteron propionat > Testosteron > 17-Methyltestosteron > Androstanol - 17 - a - on - 3 > Androstandiol - 3 - a - 17 a> Androsterdion - 3, 17 > Androstandion - 3, 17 > Androsteron.
Die Unterschiede in der Wirkung sind zwischen den einzelnen Substanzen sehr unterschiedlich.

Wird der retinierte Stickstoff in Protoplasma konvertiert (A l b r i g h t) und als fixiertes Eiweiß gespeichert, so läßt sich die Gewichtszunahme sehr leicht in diesem Sinne deuten. Bei Heraufsetzung der Dosis und Behandlungsdauer verschiebt sich der Wachstumseffekt auf die akzessorischen Geschlechtsorgane (Samenblase, Vorsteherdrüse ect) und in geringem Maße auf die [illegible]ieren.

Diese Modifikationen gehen mit Veränderungen im Gesamteiweiß- und Wasserhaushalt einher, außerdem mit einem langsam sich entwickelnden Fettverlust, den man als ursächlich für die häufig sekundär eintretende Gewichtsabnahme ansprechen kann. Kann dieses Fett die für die Zwischenprozesse notwendige Energie, sowie auch essentielle Kohlenstoffreste liefern (Kochakian)?

Wir selbst konnten an der hiesigen chirurgischen Universitätsklinik an mit androgenem Hormon behandelten Patienten die Beobachtung einer anfänglich relativ rapiden Gewichtszunahme mit nach einiger Zeit wahrnehmbarer langsamer Verminderung dieser Gewichtszunahme machen. Diese Feststellung wurde hauptsächlich bei den Jüngeren der Patienten regelmäßig wahrgenommen. Der Gedanke liegt nahe, diese Erscheinung in ähnlichem Sinne zu deuten.

Parallel mit der Eiweißsynthese in den verschiedensten Organen, die durch die metabolische bzw. endokrine Anlage des Subjekts modifiziert werden kann (z.B. in Leber, Niere, Darm, akzessorischen Geschlechtsdrüsen), konnte gleichzeitig eine enzymatische Wirkung bei Anwendung einer großen Anzahl von Stereiden beobachtet werden, Reaktionen, die allerdings spezies - bedingt sind. Es handelt sich hier im wesentlichen um Alkaline und saure Phosphatase und Arginase. Über die Alkaline und saure Phosphatase soll an anderer Stelle noch ausführlicher eingegangen werden.

Ferner konnten, analog den Veränderungen des Stickstoffs, Verschiebungen in den Harnchloriden, im Harnphosphor - und Kalium aufgezeigt werden.

Die Tatsache, daß bei adrenalektomierten Tieren das Hormon nahezu dieselbe Wirkung provoziert wie bei nichtadrenalektomierten, daß aber bei h y p o p h y s e k t o m i e r t e m Material eine w e s e n t l i c h e V e r m i n d e r u n g der S t i c k s t o f f r e t e n t i o n und eine Verzögerung der Erschöpfung der Androgenwirkung auf das Körpergewicht konstatiert werden konnte, knüpft beweisend an unseren Ausgangsgedanken an: Es handelt sich bei all' diesem Geschehen um eine bis in die feinsten Nuancen ausbalancierte, von übergeordneter Stelle gesteuerte Gesamtreaktion auf eine in ihren wesentlich-

sten Momenten zentral angreifende Aktion. Wir können sie heute in ihren vielfältigsten Einzelheiten noch genau so wenig erkennen wie uns ihre Tragweite erfaßbar wird.

Wie uns bekannt, findet sich der Sitz der z e n t r a l e n S t e u e r u n g der G e s c h l e c h t s d r ü s e n f u n k t i o n des Mannes im Z w i s c h e n h i r n , von wo aus nervöse Impulse dem Hyphophysenvorderlappen zugeleitet werden. Als Acceptor vieler verschiedengearteter Impulse, die sie teils direkt auf humoralem Wege, teils über Nervenbahnen erreichen, steuert die Hypophyse das komplizierteste Spiel, das wir kennen, in der harmonischen Entwicklung der Lebensvorgänge des menschlichen Organismus.

Bei Verminderung oder völligem Fortfall einer Komponente des gesamten Drüsenkomplexes des Organismus, wie wir es bei operativer Kastration, Oestrogenbehandlung, die mit ihren letzten Auswirkungen beim Manne in derselben Richtung zielt, oder nur in der senilen Atrophie verwirklicht sehen, könnten wir uns folgende Gesamtreaktion denken: Durch eine Veränderung im generativen Apparat der Hoden (Leydigsche Zwischenzellen, sertolische Zellen) tritt ein Nachlassen oder Aufhören der gonadotropen, androgenen Hormonproduktion via Hypophyse ein, womit die zentral geregelte Hormonwirkung auf den Hoden fortfällt (R e i n h a r d t Da der Organismus dennoch abgebaute androgene Substanzen in gleicher, kaum verminderter, ja sogar oft vermehrter Menge (D e a n) weiterhin ausscheidet, ist bewiesen, daß ein anderes Organ die dem Organismus demnach unentbehrlichen Stoffe, zentral veranlaßt, produziert.

Wie wir wissen, ist dies die Nebennierenrinde. Eine Tatsache die wenig verwundert, da Hoden und Nebennierenrindenparenthym gemeinsame embryonale Originität haben.

Die Sekretion der Nebennierenrinde wird gesteuert durch das von der Hyphophyse ausgeschiedene, adrenocorticotrope Hormon (ACTH); aber auch nach Hypophysektomie findet sich eine minimalste Menge dieses Hormons dauernd im Organismus. Bei dem ACTH handelt es sich wahrscheinlich um ein Polypeptid von noch ungekannter aminosäure-ähnlicher Zusammensetzung. Die Möglichkeiten

der Reisübertragung auf die Nebennierenrinde, die Zusammenhänge zwischen gonadotropem Hormon und ACTH (wahrscheinlich vikariierender Natur) sind noch nicht völlig geklärt. So fehlt uns auch eine Erklärung für das Paradoxon, daß gerade beim schweren Eunuchoidismus eine Erhöhung der Gonadotropine besteht neben vermehrter Corticoandrogen-Produktion und Abbau. Was uns die fraktionierte C-17-Ketosteroidausscheidung im Urin bestätigt.

Die hypophysäre Gonadotropinausschüttung kann nur durch sehr hohe Dosen Testosteron (300 mg) oder Stilböstrol (0.5 mg pro die) gehemmt werden.

E.P. Mc Cullagh und F.J. Houby nehmen die Existenz eines weiteren Testeshormones (Inhibin) an, das ein dem Östrogen ähnlich hemmende Wirkung auf die Hypophyse ausübt. Ob dieses Hormon identisch ist mit der von R.W. Scott aus den Sertolizellen beim Hodentumor des Hundes gefundenen Substanz, die ebenfalls feminisierende Eigenschaften aufweist, läßt sich eventuell vermuten. Auch in den Arbeiten von J. Reforzo - Membrives, A. Trabucco und F. Escadro wird die Frage nach der Existenz dieses zweiten Testeshormones aus den sertolischen Zellen stammend, mit hemmender Wirkung auf die Gonadotropinproduktion der Hypophyse eindringlich aufgeworfen.

Koets (1949) kam durch seine Arbeiten zu dem Schluß, daß bei hirsutischen Frauen die Nebennierenrindentätigkeit dem Einfluß der Ovarialhormone unterliegt, während sie bei normalen Frauen davon unabhängig ist. Er nimmt eine kompensatorische Hemmung der Hypophyse durch das Östrogen an.

Weitere interessante Zusammenhänge bestehen zwischen Haematopoesis und Nebennierenrinde (H. Selze und H. Stone), wie Untersuchungen an Ratten ergaben. Methyl-Testosteron kann eine Umwandlung des Nebennierenrindengewebes herbeiführen, welches morphologisch wie Fettgewebe aussieht. Eine solche Umwandlung tritt nach ein nach Hypophysektomie. Es ist möglich, auf diese Weise die ganze Zona retikularis und die innere Zona fasciculata in charakteristisches Knochenmarkgewebe umzuwandeln.

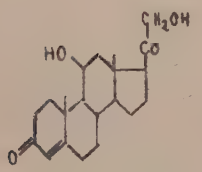
Das ACTH wirkt fördernd auf die Produktion aller uns bis jetzt

bekannten Nebennierenrindensteroidhormone.

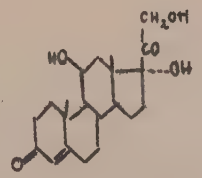
B i s j e t z t k o n n t e n 29 v e r s c h i e d e n e c h r i s t a l l i s i e r t e S t e r o i d e i s o l i e r t w e r d e n . Davon sind bis heute nur wenige synthetisch zu erzeugen, die anderen wurden aus Nebennierenrindenextrakten gewonnen. Nicht alle sind bis jetzt biologisch geprüft. Die chemische Konstitution ist jedoch von allen, bis auf einen Vertreter, völlig aufgeklärt.

Nach ihren Auswirkungen im i n t e r m e d i ä r e n S t o f f w e c h s e l lassen sie sich in d r e i grobe Gruppen trennen:

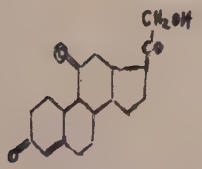
1. S t e r o i d e mit vorwiegend g l y k o g e n e t i s c h e m E f f e k t :



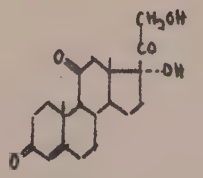
Corticosteron



17-Oxy-Corticosteron

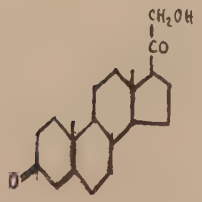


11-Dehydrocorticosteron



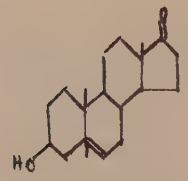
17-Oxy-11-Dehydrocorticosteron

2. M i n e r a l e t r o p e H e r m o n e :

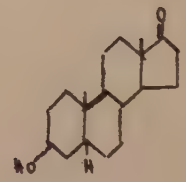


Desoxycorticosteron

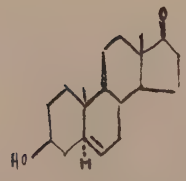
3. A n d r o g e n e C o r t i c o s t e r o i d e :



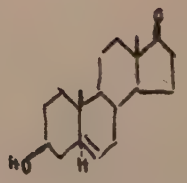
Dehydroisoandrosteran



Etiocholan



Isoandrosteron



Androsteron

Diese in den Nebennieren bei beiden Geschlechtern gebildeten Androgen steroide werden in Bezug auf ihre Stoffwechselwirkung als Stickstoff oder einfach N-Hormone bezeichnet. Sie haben auf den Eiweißstoffwechsel eine assimilatorische oder anabole Wirkung im Gegensatz zu den 11-Oxycorticosteroiden, dem sogenannten <sugar hormones>, die dissimilatorisch oder anti-anabolisch wirken (Albright).

Das Testosteron ist ein Steroid mit ähnlicher Stoffwechselwirkung wie diejenige der N-Hormone der Nebennierenrinde. Die Bilanzveränderungen bestimmter Elektrolyte des Stickstoffs und des Kreatins durch Testosteron sind nach Albright Äußerungen der assimilatorischen Stoffwechselfunktion der Androsteroide. Androgen bewirkt demnach eine Retention von Stickstoff, Kreatin, Kalium, Natrium, Phosphor, Schwefel, Clor und von Wasser, und zwar in demjenigen Verhältnis, wie die Stoffe im Protoplasma vorhanden sind (Albright). Beim Eunuchoidismus findet man eine erhöhte Ausscheidung des Kreatins und eine mangelhaft entwickelte Muskulatur. Die Androgentherapie führt bei ihm zu einer Zunahme an Kraft, an Größe und am Tonus der Muskulatur und zu einer Herabsetzung der Kreatin- und Kaliumausscheidung. Gleichzeitig beobachtet man eine Gewichtszunahme und eine Wachstumssteigerung.

Östradiol soll in größeren Dosen die gleiche Stoffwechselwirkung haben wie das Testosteron, jedoch nicht direkt, sondern nur über einen funktionsfähigen Hypophysenvorderlappen (ACTH-Nebennierenrinde?) Durch die Förderung der Eiweißsynthese und damit auch des Osseinaufbaues hat das Androgen einen günstigen Einfluß auf die Knochenbildung (Albright), so daß es schon bei verzögerter Kallusbildung, Osteoporose und Epiphyseolyse (Mosti, Debrunner, Hagenbach, Fredenhagen) erfolgreich angewendet wurde.

Die Androgenproduktion wurde erstmalig erkenntlich beim Hir-

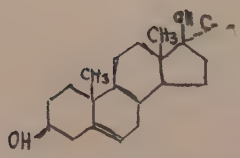
sutismus einer weiblichen Nebennierenrindenneoplasmaträgerin, deren generelle Veränderungen durch Entfernungen der hormonproduzierenden Neubildung regenerierten.

Fernen konnten beim Kastraten, obgleich durch Entfernung beider Testes die Produktion des Testikelhormons ausgeschaltet war, unmittelbar n a c h der K a s t r a t i o n eine E r h ö h u n g der A n d r o g e n a u s s c h e i d u n g erkannt werden (D e a n), die sich später wieder auf normale Werte einregulierte. Diese Androgenausscheidung bei einer Ausschaltung der Produktion der Hodenandrogene wurde als eine kompensatorisch eingetretene Vermehrung der Nebennierenrindenandrogene erkannt.

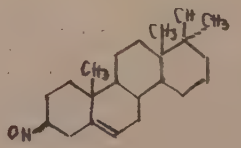
Bemerkenswert ist an dieser Stelle, daß beim Eunuchoidismus bis heute aus der Literatur kein Prostatakarzinom bekannt ist.

Eine Verschiebung des Testikel-Corticoandrogenhormonquotienten wurde auch durch experimentelle Arbeiten an der hiesigen Klinik festgestellt, und zwar durch fraktionierte Untersuchung der 17-Ketosteroidausscheidung im Harn von prostataerkrankten, mit Cyren behandelten Patienten. Dieser mit Hilfe einer östrogenen Substanz erreichte Effekt im Hormonspiegel, wiedergegeben durch die Ausscheidung der Abbauprodukte im Harn, war Anlaß, dieselben Auswirkungen durch Substitution von Nebennierenrindenandrogen zu erzielen unter Ausschaltung der unerwünschten Nebenerscheinungen der Östrogene, wie Gynäkomastie, Weiterwachsen der periurethralen (inneren) Drüse etc.

Bei den zur Anwendung kommenden Präparaten handelt es sich um androgene Substanzen der Nebennierenrindenfraktion, die s c h w a c h virilisierende Effekte aufweisen. Die feminisierenden Wirkungen des Cyrens fallen somit ganz aus.



1. Dehydroandrosteronacetat



2. Methyl-Androstendiol

Das Methylandrostendiol wurde in Kristallsuspension, 50 mg Substanz pro 1 ccm geliefert, das Dehydroandrosteronacetat in öliger Lösung 25 mg Substanz pro 1 ccm.

Beide Substanzen zeigen in ihren Wirkungen keine nennenswerten Unterschiede. Lediglich in der Anwendung erweist sich das in Einzelampullen (25 mg) gebrachte Dehydroandrosteronacetat als bequemer und exakter in der genauen Dosierung als das in Fläschchen zu 500 mg abgefüllte Methylandrostendiol.

Wir verwendeten beide Präparate hintereinander.

Wir konnten bei zwölf Prostatacarzinomträgern, von denen acht metastasenfrei, vier mit Metastasen erkrankt waren, davon ein Patient mit ausgedehnten Wirbelmetastasen in der Lendenwirbelsäule, diese androgenen Nebennierenrindensubstanzen zur Anwendung bringen, und zwar begannen wir bei Patienten ohne Metastasen, die fast alle in höherem Lebensalter (zwischen 65 und 82 Jahren waren), mit einer Dosis von 25 mg Dehydroandrosteronacetat intramuskulär jeden zweiten Tag. Bei den jüngeren Patienten mit Metastasen (42 bis 62 Jahren) injizierten wir 25 mg pro die und steigerten diese Dosis nach acht bis zehn Tagen auf 50 mg pro die. Bei den Patienten mit Metastasen in der Lendenwirbelsäule (42 Jahre alt) gingen wir mit der Dosis bis zu 100 mg pro die hinauf.

Tatsächlich konnten wir ähnliche klinische Erscheinungen wahrnehmen, wie es zuvor bei Applikation von Östrogenen der Fall war, wobei die Feststellung gemacht werden mußte, daß hauptsächlich die älteren Patienten ohne Metastasen sehr gut auf das Präparat ansprachen. Bei all diesen Fällen trat sehr rasch eine auffallende Besserung des Allgemeinbefindens, verbunden mit deutlicher Zunahme des Gewichts und Absinken des Rest-Harns, meist vollständiges Verschwinden desselben ein.

Zu dem Patienten mit ausgedehnten Lendenwirbelmetastasen wäre zu sagen, daß bei ihm zu Beginn der Behandlung eine ähnlich günstige Entwicklung wahrzunehmen war. Die in den linken Oberschen-

kel ausstrahlenden Wirbelmetastasenschmerzen wurden wesentlich gemildert, der Patient fühlte sich wohler, zeigte Zunahme des Appetits und Rückgang des Rest-Harns von 120 ccm auf 20 ccm. Darauf folgte nach ungefähr zwei Monaten Rückgang im Allgemeinbefinden, die Metastasenschmerzen traten wieder deutlicher in Erscheinung, die auf einer linksseitigen Plexus-lumbalis-Schädigung beruhende Herabsetzung der Oberflächensensibilität im Bereich des Nervus cut. fem. lat. et ant. links dehnte sich weiter aus, der Rest-Harn stieg in wenigen Tagen so horrent an, verbunden mit starken dysurischen Beschwerden, daß das vorübergehende Anlegen eines Dauerkatheters angezeigt war. Parallel hierzu trat eine auffallende Sklerosierung der osteolytischen Wirbelprozesse ein. Nach Erhöhung der H o r m o n d o s i s auf 100 mg/die ging der Rest-Harn wieder zurück, das Allgemeinbefinden verschlechterte sich nicht weiter.

Bei den a c h t zu Beginn dieser Ausführung besprochenen Patienten ohne M e t a s t a s e n konnte bei s e c h s kein Rückgang der Besserung beobachtet werden. Die P a t i e n t e n sind bis heute b e s c h w e r d e f r e i .

Bei einem Patienten ohne Metastasen (72 Jahre alt) stieg trotz Besserung des Allgemeinbefindens und Gewichtszunahme der Rest-Harn von 30 ccm auf 210 ccm erneut an, so daß er elektroresezziert werden mußte. Dies mag in einer zu geringen Dosierung des Dehydroandrosteronacetats begründet gewesen sein (25 mg jeden zweiten Tag).

Wir konnten auch bei den übrigen günstig reagierenden Fällen kurze vorübergehende Rest-Harn-Anstiege von 20 ccm auf 70 ccm beobachten, die aber relativ schnell (2 bis 4 Tage) schwanden bei einer Erhöhung der Dosis von 25 mg jeden zweiten Tag auf 25 mg pro die.

Ein weiterer Patient (82 Jahre alt) kam nach kurzer Zeit unter dem Zeichen einer durch Oesophagusspasmen und Nahrungsverweigerung bedingten Kachexie und Kreislaufversagen ad exitum.

Bei dem letztgenannten Patienten war eine unwahrscheinlich hohe Ausscheidung der neutralen C-17-Ketosteroide im Urin von 139 mg pro die zu verzeichnen, die auf die Behandlung mit Dehy-

droandrosteronacetat (25 mg jeden zweiten Tag) innerhalb von zehn Tagen auf 79.3 mg pro Tag zurückging.

Bei all unseren Patienten konnten die unerwünschten Nebenwirkungen, wie wir sie bei Östrogentherapie in Kauf nehmen mußten, wie Gynäkomastie, Erlöschen von Libido und Potenz, Feminisierung der Psyche, nicht wahrgenommen werden.

Dagegen hatten wir bei allen Patienten eine Zunahme von Appetit und Gewicht, ein Rückgang des von Anfang der Behandlung bestehenden Rest-Harns; bei einem in Frage kommenden Teil Rückgang der Metastasenschmerzen, Eburnifikation der osteolytischen Knochenprozesse in der Wirbelsäule und im Becken, Stimulation des Hämopoetischen Systems.

In der Ausscheidung der C-17-Ketosteroide wurde in der fraktionierten Darstellung eine deutliche Verschiebung des Hormonquotienten wahrgenommen im Sinne einer prozentualen Vermehrung der β-Fraktion (Nebennierenrindenfraktion) gegenüber einer Verminderung der α-Fraktion (Hodenhormonfraktion) bei fast allen Patienten.

Die Erfassung der Ausscheidung der abgebauten Steroidhormone in Form von C-17-Ketosteroiden gab uns einen Anhalt über die humoralen Hormonverhältnisse im menschlichen Organismus.

Bei e l f Patienten befand sich vor Beginn der Behandlung die n e u t r a l e n C-17-Ketosteroidausscheidung im Bereich des n o r m a l e n , nämlich zwischen 4 und 20 mg pro die. Regelmäßig konnte zu Beginn der Therapie unabhängig davon, ob es sich um Dosen von 25 mg jeden Tag oder jeden zweiten Tag handelte, ein Anstieg der neutralen C-17-Ketosteroide auf nicht ganz das Doppelte des Ausgangswertes beobachtet werden. Ganz unabhängig von der Höhe der weiteren Dosierung - diese stieg entweder an oder blieb konstant, verminderte sich jedoch nie - fielen die Werte der neutralen C-17-Ketosteroide im Urin wieder ab, jedoch erreichten sie in keinem Fall den Ausgangswert.

B e i s p i e l e :

Ein Patient mit fortlaufender Dosis von 25 mg jeden zweiten Tag

23.11.1951	n	13.16 mg/die
27.11.1951	n	24.6 mg/die
1.12.1951	n	14.3 mg/die

bei einem weiteren Patienten (72 Jahre alt) ohne Metastasen bei gleichbleibender Dosis von 25 mg jeden zweiten Tag:

27.10.1951	n	7.19 mg/die
4.11.1951	n	17.0 mg/die
8.11.1951	n	14.0 mg/die
22.11.1951	n	12.7 mg/die

Bei einem Patienten mit Metastasen der vom 1. Dezember 1951 bis zum 10. Januar 1952 25 mg Dehydroandrosteronacetat verabreicht bekamen und von da an in der Medikation auf 100 mg pro Tag gesteigert wurde, konnten wir zweimal das An- und Abschwellen der C-17-Ketosteroidwerte im Urin wahrnehmen und zwar zum Beginn der Therapie und zu dem Zeitpunkt der Erhöhung der Dosis:

nämlich am

29.11.1951	n	14.4 mg/die
8.12.1951	n	27.0 mg/die
12.12.1951	n	23.0 mg/die
4. 1.1952	n	22.0 mg/die
19. 1.1952	n	28.28 mg/die
2.11.1952	n	25.2 mg/die
16.11.1952	n	16.23 mg/die

Auf Grund dieser Werte liegt die Vermutung nahe, daß die Hormonapplikation keine einfache Substitution darstellt in dem Sinne, daß das dem Körper zugeführte Hormon proportional seiner Menge verbraucht und abgebaut ausgeschieden wird, sondern daß es ähnlich, wie es auch bei der Östrogentherapie vermutet werden darf, lediglich einen s t a r k e n A n r e i z a u f d i e ü b e r g e o r d n e t e n Z e n t r e n darstellt, die ihrerseits eine a k t i v e T e i l n a h m e d e r N e b e n n i e r e n r i n d e veranlassen. Hierauf reagiert die Nebennieren-

rinde mit einer Produktion im Sinne einer überschüssigen Kompensation, um dann den Hormonspiegel langsam wieder in Richtung einer Normalisierung einzustellen.

Es würde sich also um eine Reaktion handeln, die Ähnlichkeit mit dem von Selye gebildeten Begriff "allgemeines Adaptionssyndrom" aufweist, oder ihn sogar verkörpert, indem der Organismus auf einen stress mit einer Alarmreaktion antwortet, die durch eine hormonale Gleichgewichtsstörung eingeleitet wird. Es handelte sich also um einen zweckmäßigen Anpassungsvorgang, einen counter-shock auf eine Schockphase, dessen Ablauf sich Selye auf Grund ausgedehnter Tierversuche folgendermaßen vorstellt:

Durch jede Form vom stress wird eine Hypersekretion von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) durch den Hypophysenvorderlappen erzeugt. Es kommt zu einer vermehrten Ausschüttung. Auch bei einem unspezifischem, nicht durch plötzliche Hormonverabreichung erzielten stress findet zunächst eine vermehrte Ausscheidung der neutralen C-17-Ketosteroide im Urin statt, die dann später unter die normalen Werte absinkt.

Selye konnte feststellen, daß demgegenüber die Sekretion der gonadotropen Hormone während der Alarmreaktion eingeschränkt wird, während die Nebennierenrinde zur Produktion von androgenem Hormon stimuliert wird.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen gaben hierzu folgendes Bild:
Hypertrophie der Nebennierenrinde, verbunden mit Lipoidverlust, Thymusatrophie, Lymphdrüsenatrophie, Milzverkleinerung, akute Pankreasinvolution, Degranulierung im Hypophysenvorderlappen, besonders der eosinophilen Zellen, Atrophie der Gonaden bei beiden Geschlechtern, gastrointestinale Ulcera, akute Hyperaemie und Oedem der Lungen (selten auch akute Pneumonie), dann trübe Schwellung, Atrophie und starke Verfettung der Leber, trübe Schwellung der Nieren.

Klinisch konnte neben anderen Symptomen eine ausgesprochene negative Stickstoffbilanz, nach initialer Hypochloraemie, Hyper-

chloraemie, verstärkte Kalium- und Phosphorausscheidung (negative Bilanz) und Gewichtsverlust wahrgenommen werden.

Im Zusammenhang mit dem generativen Apparat erhalten wir aus den Untersuchungen der alkalischen und sauren PhosphathaseWerte, welche zu ähnlichen Schlußfolgerungen geführt werden können, wie die Erscheinungen im Hormonbild.

Die normale Prostata sowie das Prostatakarzinom haben enge Beziehungen zur Phosphat ase.

Nach H u g g i n s handelt es sich bei der Prostata um eine Drüsenfunktion rein exkretorischen Charakters. Von den verschiedenen Bestandteilen des Sekretes, Calzium, Zitronensäure, Fibrinolysin, ist ~~von~~ uns von besonderem Interesse ein Ferment, die saure Phosphathase, welches Phosphorsäureester unter gegebenen Umständen zu spalten in der Lage ist. Es handelt sich um ein Enzym, dessen optimales ph bei fünf liegt, dessen Konzentration mit fortschreitender Geschlechtsreife im Organismus ansteigt und das neben dem Vorkommen in der Prostata in Leber, Niere und in den roten Blutkörperchen gefunden wurde.

Bereits 24 Jahre vor der Entdeckung der sauren Phosphat ase wurde 1912 von G r o s s e r und H u s l e r eine alkalische Phosphat ase mit op timalem ph von neun in der Darmmukosa gefunden, von der wir heute wissen, daß sie in Knochen, Galle, Plasma und weißen Blutkörperchen ihre weiteren Fundorte hat.

Beide Phosphat asen benötigen zur Aktivierung Magnesium, Eisen, Nickel, Kobalt und Askorbinsäure. Hemmenden Einfluß auf ihre fermentative Wirkung üben Kupfer und Zink aus.

Bei den Knochenerkrankungen mit gesteigerter Osteoblastentätigkeit, so unter anderem bei mit Vorliebe eintretenden Knochenmetastasen des Prostata-Carzinoms, soll nach H u g g i n s die alkalische, beim noch nicht metastasiertem Prostataneoplasma die saure Phosphat ase im Blutserum erhöht sein.

Nach E. G u t m a n n , S p r o u l , und A. G u t m a n n soll die Prostatakarzinomzelle tatsächlich die Fähigkeit der Bildung saurer Phosphathase besitzen, ein Zeichen eines hohen Reifegrades bei Sekretionsvermögen der Karzinomzelle, von der

man früher annahm, daß es sich um ein Gebilde größter Indifferenz handele.

Viele Autoren gehen verschiedentlich so weit, die Phosphatasewerte des Serums als diagnostisches Hilfsmittel heranzuziehen.

Bei Applikation von östrogenen Stoffen, sowie bei K a s t r a t i o n soll ein A b s c h w e l l e n des P h o s p h a t a s e s p i e g e l s im Blutserum eintreten, das sich bei Androgengaben jedoch wieder in's Gegenteil umwandeln soll (H u g g i n s). Deshalb sollen die Messungen richtungsgebend für die Dosierung der angewandten Hormone sein (R i c h e p).

Dazu wäre nach unseren Erfahrungen folgendes zu sagen:
Bei einem Patientenmaterial von 12 Prostatakarzinomträgern zum Teil mit, zum Teil ohne Metastasierung im Knochensystem und unterschiedlichem Allgemeinzustand bestätigte sich nur bei einem Patienten diese von verschiedenen Autoren gemachten Beobachtungen. Es handelt sich hier um einen Patienten mit Knochenmetastasen (64 Jahre alt), der Werte von alkalischer Phosphatase 33,1 PE, saure Phosphatase 3,1 PE aufwies, die nach Behandlung mit Dehydroandrosteronacetat bereits in zwei Wochen auf alkalische Phosphatase 23,0 PE, saure Phasphatase 3,7 PE zurückging.

Bei allen übrigen Patienten bewegte sich der P h o s p h a t a s e s p i e g e l in n o r m a l e n G r e n z e n. Man könnte höchstens behaupten, daß in der Mehrzahl der Fälle eine ganz minimale Erhöhung der alkalischen Phosphatasewerte vorliegt gegenüber den Werten der sauren Phosphatase. Jedoch liegen, wie bereits erwähnt, b e i d e im Bereich des Physiologischen, so daß hieraus keine Aussagen über das Vorhandensein eines Neoplasmas oder seiner Metastasen gemacht werden konnten.

Es war nun allerdings bei allen Patienten kurz nach Beginn und über eine ganze Zeit der Dehydroandrosteronbehandlung ein schwaches kontinuierliches Ansteigen beider Phosphatasen, porportional der Erhöhung der Hormondosis, besonders akzentuiert bei der alkalischen Phosphatase bemerkt worden. Auch diese veränderten Werte lagen im Bereiche des Normalen.

Hierzu einige Beispiele:

Ein Patient, (72 Jahre alt) Prostatakarzinom ohne Metastasen jeden zweiten Tag 25 mg Dehydrocorticosteronacetat:

Vor Beg. d. Bhdlg.	saure Ph.		1.0 PE	alkal.	PH.	2.7 PE
nach 10 Tg.	"	"	3.5 PE	"	"	3.0 PE
nach weit. 5 Tg.	"	"	4.1 PE	"	"	2.8 PE
nach weit. 18 Tg.	"	"	3.85PE	"	"	2.57PE

82jähriger Patient ohne Metastasen jeden zweiten Tag 25 mg Dehydroandrosteronacetat:

Vor Beg. d. Bhdlg.	saure Ph.		0.4 PE	alkal.	Ph.	4.5 PE
nach 10 Tg.	"	"	1.5 PE	"	"	4.5 PE
nach 5 Tg.	"	"	1.8 PE	"	"	3.8 PE

Die Werte gingen nach längerer Behandlungsdauer langsam wieder zurück, erreichten jedoch selten die Ausgangswerte.

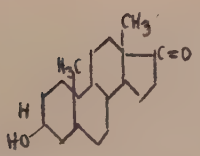
Immerhin erlaubt uns diese Feststellung über die Bestätigung der Ergebnisse H u g g i n s hinaus, wonach bei Androgengaben eine Vermehrung der Phosphatasen im Blutserum eintritt, den Schluß zu ziehen, daß die Dehydroandrosteronacetattherapie aktiv in das produktive Geschehen der Nebennierenrinde eingreift.

Nach G ö n ö r l , V e r n e und E m m e l sind nämlich gewisse Androgene Hormone der Nebennierenrindenfraktion ein Teil der Phosphatase, und zwar wie wir wissen, hauptsächlich der alkalischen, was in der Veröffentlichung von V e r n e (1 9 4 8) eine Bestätigung findet. V e r n e fand ein völliges Fehlen der alkalischen Phosphatase im Golgiapparat, sowie im Stäbchensaum des Darmepithels nach Adrenalektomie. Bei Postoperativen Injektionen von Nebennierenextrakten kehrte das Ferment sofort zurück, so, wie es überhaupt nicht verschwand, wenn man schon vor der Operation Gaben von Nebennierenextrakten verabfolgte.

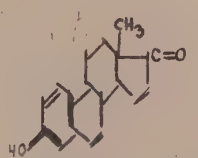
Zur Kenntnis des hormonellen Einflusses auf den intermediären Stoffwechsel im allgemeinen und auf die gesunde, sowie entartete, lebende Zelle im besonderen ist das Wissen um den genauen Hormonspiegel im Blut wesentlich. Leider besitzen wir bis heute noch k e i n e M e t h o d e , die uns eine exakte H o r m o n b e s t i m m u n g des B l u t e s ermöglicht.

Wir müssen uns deshalb vorerst noch damit begnügen, uns auf einem Umwege ein ungefähres Bild zu verschaffen. Dies geschieht durch die Erfassung und quantitative, sowie qualitative Untersuchung der Steroidausscheidung im Urin.

Die androgenen Steroidhormone werden abgebaut und im Urin als C-17-Ketosteroide ausgeschieden, wobei uns der charakteristische Unterschied zwischen den Steroidhormonen männlicher Prägung (Androsterontyp) und denen weiblicher Prägung (Östrontyp), der darin besteht, daß in letzterem der Ring A aromatisch ist und das an ihm haftende Hydroxyl phenolegischen Charakter besitzt, die Voraussetzung für eine exakte analytische Trennung beider Substanzen schafft.



Androsteron



= Follikelhormon
= Östron

Mit dem Aromatischwerden des A-Ringes ist zwangsläufig der Verlust der Methylgruppe am C$_{10}$ verbunden.

Die aus den Formeln unmittelbar herauszulesende Verwandtschaft zwischen Geschlechtshormonen und Sterinen ist durch das Experi-

ment in mehrfachen Übergängen von den Sterinen zu den Hormonen belegt worden. So ist unter anderem die Darstellung von Androsteron aus Cholesterin und die des Corpus-luteum-Hormons aus Stikmasterin geglückt. Eine Synthese aus einfachen Verbindungen ist allerdings bisher bei den Keimdrüsenhormonen ebensowenig verwirklicht worden wie die Synthese eines Sterins (H ü c k e l)

Die C - 17 - K e t o s t e r o i d e stellen ein K o n g l o m e r a t von etwa 4 8 v e r s c h i e d e n e n W i r k s t o f f e n dar, die alle der Gruppe der androgenen Hormone angehören (B a u e r). Die wichtigsten Körper aus dieser Reihe sind das A n d r o s t e r o n, das D e h y d r o e p i a n d r o s t e r o n und die P r ä g n e n e. Ein großer Teil dieser Stoffe wird in der Nebennierenrinde gebildet. Bei der Frau sollen alle als C-17-Ketosteroide abgebaute Steroidhormone aus der Nebennierenrinde stammen. Fraktioniert man die neutralen C-17-Ketosteroide in eine -3(α) - ol - 17 - on - Ketosteroidfraktion und in eine -3(β) - ol - 17 - on - Ketosteroidfraktion, so erhält man in der a l p h a - F r a k t i o n als überwiegenden Anteil A b b a u p r o d u k t e des T e s t o s t e r o n s vom Typ A n d r o s t e r o n und A e t i o c h o l a n, zu einem kleineren Anteil Abbauprodukte der androgenen Corticosterone.

Die Beta-Fraktion hingegen stellt eine reine Nebennierenrindensteroidphase vom Typ Dehydroisosteron und Dehydroepiandrosteron dar.

Zur q u a n t i t a t i v e n B e s t i m m u n g der C-17-Ketosteroide wurde im wesentlichen n a c h Z i m m e r m a n n vorgegangen, dessen Methode sich aus der Erkenntnis der J a f f e ' s c h e n Reaktion zwischen Polinitrokörpern, Alkali und Methylenketoverbindungenaufbaut, Z i m m e r m a n n (1936) erkannte die Parallelität im Reaktionsvermögen zwischen Kreatinin und den Steroidhormonen, ebenso das m - D i n i t r o b e n z o l als e m p f i n d l i c h s t e s R e a g e n z. Er stellte ferner fest, daß die mit m-Dinitrobenzol und Alkali unter gegebenen Umständen erzeugte Farbreaktion nur bei Steroiden mit einer aktivierten Methylengruppe (-CH -CO-) eintritt.

Methode:

1. Sammeln des Urins.

Um die physiologischen Schwankungen in der Ausscheidung der neutralen C-17-Ketosteroide in der Auswirkung auf unsere analytischen Ergebnisse auszuschalten und somit einen Mittelwert zu erhalten, wurden 3 mal 24-Stunden-Urine von drei aufeinanderfolgenden Tagen gesammelt. Es ist wichtig, den Urin sorgfältig und vollständig in sauberen Gefäßen zu sammeln.
Das Wachstum hormonzerstörender Keime wird durch Ansäuern mit 10 ccm rauchender Salzsäure weitgehendst eingeschränkt. Auch Eisessig soll, hierfür verwendet, gleich günstige Wirkung entfalten.

2. Hydrolysieren.

Der gutdurchmischten Vereinigung der 3 mal 24-Stunden-Urin-Menge wird eine Probe von 50 ccm entnommen, welche man mit 5 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt. Unter Berücksichtigung der Tagesurinmengen und ihrem Verhältnis zu der für die Ansäurung verwendeten Salzsäure korrigiert man die Maße von Urinprobe und Salzsäure, etwa so: 51 ccm Urin + 4 ccm Salzsäure ect.
Die Hydrolyse selbst geschieht nach Hamburger durch 25 Minuten langes Kochen der mit Salzsäure versetzten Urinprobe am Rückflußkühler.

Die Hydrolyse ist wesentlich zum Aufschließen und Trennen bestimmter Steroidanteile des Urins, deren Resultate, wie Chlorandrosteron, eine weitere Extraktion und Trennung ermöglichen.

3. Extraktion.

Nachdem das gewonnene Hydrolysat im Eisschrank abgekühlt ist, wird es im Scheidetrichter eine Minute lang kräftig mit 20 ccm peroxydfreiem Äther durchgeschüttelt. Sobald sich der Äther in deutlicher Grenzschicht abhebt, wird der Urin abgelassen und ein zweites Mal mit 20 ccm peroxydfreiem Äther ausgeschüttet.

Die beiden Ätherauszüge werden vereinigt.

Es hat sich neben vielen anderen Versuchsmethoden gezeigt, daß das Extraktionsverfahren nach Hamburger im Scheidetrichter das exakteste ist und mit dem geringsten Verlust arbeitet.

4. Fraktionierung.

Die unspezifischen sauren Chromogene, sowie die phenolischen Östrogene werden nun durch Weiterbehandlung mit alkalischen Lösungen ausgeschieden, indem man nach Zimmermann vorgeht:
Einmaliges Ausschütteln mit 20 ccm gesättigter Sodalösung. Zweimaliges Ausschütteln mit je 20 ccm 10%iger Natronlauge. Nun wird der Ätherextrakt solange mit 20 ccm-Portionen aqua bidest gewaschen (ausgeschüttelt), bis das abgelassene aqua bidest neutrale Reaktion aufweist.

Das Resultat wird in einem Erlemeyer-Kolben im heißen Wasserbad zur Trockene eingedampft, so daß ein orangefarbener bis tief karminroter Rückstand verbleibt, die sogenannte" crude-fraktion " nach Talbot. Der Rückstand kann auch bisweilen fast farblos erscheinen. Es können hieraus keinerlei Schlüsse auf die am Ende resultierende Hormonmenge gezogen werden.

5. Entwicklung der Farbreaktion.

Der Rückstand, bestehend aus den gesamten neutralen C-17-Ketosteroidsubstanzen, wird nun in 5 ccm absolutem (wasserfreiem) Äthylalkohol sorgfältig aufgenommen, wenn erforderlich, im heißen Wasserbad, wobei darauf zu achten ist, daß ein eventueller Verlust an Alkohol ersetzt wird, um die notwendige Konzentration zu bewahren.

Zur Entwicklung der Farbe werden vier verschiedene Ansätze hergestellt. Der erste Ansatz dient der Bestimmung des Extinktionswertes der farbentwickelten Hormonlösung. Die weiteren Ansätze sollen Eigen-

e x t i n k t i o n s w e r t e der beteiligten R e a g e n t i e n ausschließen.

Erster Ansatz:

1.5 ccm 3-n-Kalilauge
1.5 ccm Reagens (m-Dinitrobenzol)
1.5 ccm alkoh. Hormonlösung

Zweiter Ansatz:

1.5 ccm 3-n-Kalilauge
1.5 ccm absoluter Alkohol
1.5 ccm Reagens

Dritter Ansatz:

3.0 ccm absoluter Alkohol
1.5 ccm alkoh. Hormonlösung

Vierter Ansatz:

4.5 ccm absoluter Alkohol

Die Ansätze werden in Reagensgläsern im d u n k l e n T h e r m o s t a t e n bei einer Temperatur von 20 bis 25 Grad C genau 5 5 M i n u t e n belassen. Nach der angegebenen Zeit gießt man die Ansätze in je eine M a k r o k ü v e t t e von der Schichtdicke 10 mm um, schaltet 1 und 4 sowie 2 und 3 hintereinander und liest die Extinktionswerte im P u l f r i c h - S t u f e n p h o t o m e t e r - Z e i ß nach 5 5 M i n u t e n F a r b e n t w i c k l u n g s z e i t ab und zwar bei 53 000 A (Filter 8 mit Schwerpunkt S 53), nach 60 Minuten bei 43 000 A (Filter 11 mit Schwerpunkt S 43) und nach 65 Minuten noch einmal bei 53 000 A.
Der Mittelwert der Extinktionsergebnisse von 53 000 A und der Wert von 43 000 A werden in die von Zimmermann experimentell konstruierte Formel eingesetzt und mit Hilfe der auf die Temperatur bezüglichen Konstanten die H o r m o n m e n g e p r o L i t e r U r i n festgestellt.

H = (A-Ext. x S 53) - (B-Ext. x S 43)

Die temperaturbedingten Konstanten sind:

	20°	21°	22°	23°	24°	25°
A	46.5	43.0	39.5	36.5	33.5	31.0
B	8.0	7.4	6.5	6.0	5.3	5.0

Zu den verwendeten Reagentien wäre zu sagen:

1. Äther:

Der Äther muß in jedem Fall peroxydfrei sein. Wir verarbeiteten Äther pro narcosi Merck.

2. Alkohol:

Unbedingt reiner Äthylalkohol ist erforderlich. Vergällter Spiritus (z.B. mit Tetrachlorkohlenstoff) ergibt geringere und ungenaue Extinktionswerte, reine Methylalkohol erfordert höhere Entwicklungstemperaturen.
Wir benutzten reinen absoluten Äthylalkohol.

3. Dinitrobenzol:

Das käuflich erhältliche reine Dinitrobenzol muß, bevor es zur Anwendung gelangt, nochmals wie folgt gereinigt und umkristallisiert werden:
20 gr Dinitrobenzol werden in 750 ccm Alkohol (95 %) gelöst und auf 40° C im Wasserbad erwärmt. Dann werden 100 ccm einer 2-n NaOH hinzugegeben. Nach 5 Minuten wird die Lösung gekühlt und 2 500 ccm red. Wasser hinzugegeben. Jetzt wird vom ausgefallenen m-Dinitrobenzol dekantiert und noch 2 mal mit red. Wasser gewaschen.
Nach Trocknen erfolgt zweimalige Umkristallisation, 1 mal aus 120 ccm und 1 mal aus 80 ccm absol. Alkohol.

Das gereinigte Material muß fast farblose, gut kristallisierte Nadeln vom

Schmelzpunkt 90, 5 - 91° C aufweisen.

Zur Prüfung des Reinigungsgrades wird eine 1%ige alkoholische Lösung des m-Dinitrobenzols mit gleichem Volumen einer wässrigen 2-n NaOH-Lösung zusammengetan, wobei nach einer Stunde keine Färbung aufgetreten sein darf.

Die 2%ige m-Dinitrobenzol-Lösung wird hergestellt, indem 0.9 gr m-Dinitrobenzol in 45 ccm absolutem Alkohol aufgelöst werden. Die Lösung muß in einer braunen Flasche aufbewahrt werden bei 0° C. Haltbarkeit ungefähr 1 Monat. Vor jedem Gebrauch muß die teilweise ausgefallene Substanz durch Erwärmen wieder in Lösung gebracht werden.

4. Wasser:

Für alle notwendigen Vorgänge wurde aqua bidest verbraucht.

Die vorausgehend beschriebene Methode zur Bestimmung der neutralen C-17-Ketosteroide ist bis heute die Gebräuchlichste. Ihr Fehlerintervall liegt bei + 10 % im biologischen Material.

Qualitative Bestimmung der C-17-Ketosteroide in ihrer Trennung in 3 (β) - Hydroxy - Ketosteroide und 3 (α) Hydroxy - Ketosteroide, wobei die erstere eine reine Nebennierenrindenandrogenfraktion darstellt, die zweite Gruppe ein Konglomerat aus vorwiegend Testosteronabbauprodukten mit einem geringen Zusatz von Nebennierenrindenabkömmlingen.

Die Trennung beruht auf der Fällung der Beta-Fraktion durch Digitonin.

Die gebräuchlichste Methode wurde von Baumann, Metzger, Talbot, Butler, Bermann, Frame, Pincus und Butt et al. (1948) mit kleinen Variationen beschrieben.

Wir arbeiteten nach einer Modifikation mit der J. Bauer an einer längeren Versuchsreihe beste und zuverlässig erscheinende Ergebnisse erzielte.

1. A u f b e r e i t e n des U r i n s :

Der Urin wird vorbereitet nach derselben Methode wie sie zur Darstellung der neutralen C-17-Ketosteroide notwendig war. Also: Sammeln des 3 mal 24-Stunden-Urins, Ansäuern desselben, Hydrolysieren einer Probe von 50 ccm x 5 ccm HCl, Extrahieren mit Äther, Fraktionieren mit Alkali und Waschen mit aqua bidest.

2. A u s f ä l l e n der b e t a - F r a k t i o n :

Der eingetrocknete Hormonextraktrückstand (crude-fraktion) wird in 1 ccm 1%iger alkoholischer Lösung von Digitonin im heißen Wasserbad v o l l s t ä n d i g aufgelöst und dann bis zur Trockene im gleichen Erlemeyer verdampft.

Der so gewonnene Rückstand wird unter Erwärmen in 1 ccm 80%igem reinen Alkohol erneut aufgelöst. Die Lösung gibt man in ein Zentrifugenglas, spült den Erlemeyer mit einigen ccm (2 bis 4) peroxydfreiem Äther gut aus, gibt diesen tropfenweise zur Lösung in das Zentrifugenglas und ergänzt die Ätherzugabe tropfenweise zu einer Menge von 10 ccm, wobei die unlöslichen Digitonine - und mit ihnen die Substanzen der beta-Fraktion - in feinen Flocken ausfallen.

Das Substrat wird zentrifugiert, bis der ätherische Extrakt möglichst klar ist. (Ganz unterschiedlich 5 bis 60 Minuten). und dann dekantiert.

Der Rückstand wird nochmals 2 mal mit je 10 ccm peroxydfreiem Äther nachgewaschen und zentrifuiert mit darauffolgendem Dekantieren.
Die vereinigten Ätherlösungen werden verdampft.

Der Rückstand ergibt einen Extrakt, der 3 (α) Hydroxy-Ketosteroide.

3. Ent w i c k l u n g der F a r b e :

Die Farbreaktion wird hieraus, wie oben bereits bei den neutralen C-17-Ketosteroiden ausführlich beschrieben, nach Z i m m e r m a n n ausgeführt, und mit Hilfe der Extinktionswerte wird die tägliche mg-Menge rechnerisch ermittelt.

Es besteht nun die Möglichkeit, die b e t a - F r a k t i o n rechnerisch aus den Werten der neutralen C-17-Ketosteroide und der alpha-Fraktion zu bestimmen, oder aus dem ausgefallenen Digitoninrückstand, wie in folgender Ausführung beschreiben werden soll, c h e m i s c h - a n a l y t i s c h darzustellen.

4. E n t w i c k l u n g der b e t a - F r a k t i o n :

Der ausgefallene Digitoninrückstand wird in 0.25 ml t r o c k e n e m P y r i d i n gelöst und 3 Minuten lang auf 60 bis 70° C erhist. Nach Abkühlen wird das Substrat tropfenweise mit 5 ccm peroxydfreiem Äther versetzt und umgerührt. Man läßt den Niederschlag ausflocken.

Die Mixtur wird hierauf zentrifugiert, dekantiert und der Niederschlag erneut mit Pyridin und Äther behandelt. Der letzte Rückstand wird 2 mal mit 5 ccm Äther nachgewaschen.

Die vereinigten Ätherauszüge werden 2 mal mit 5 ccm 2-n-Schwefelsäure, hernach 3 mal mit 5 ccm Portionen aqua bidest gewaschen und dann zur Trockene eingedampft.

Das Ergebnis stellt ein Extrakt der 3 (β) Hytroxy-Ketosteroide dar.
Alle zur Anwendung kommenden Substanzen, hauptsächlich in alkoholischer Lösung gebrauchte D i g i t o n i n sowie die 2 - n - S c h w e f e l s ä u r e müssen in r e i n s t e r Form verwendet werden.

An 14 Patienten, von denen 12 unter die klinische Diagnose P r o s t a t a k a r z i n o m fielen, 3 davon bereits Metastasen aufwiesen, wurden 8 9 q u a n t i t a t i v e B e s t i m m u n g e n der neutralen C-17-Ketosteroide und 3 5 q u a l i t a t i v e B e s t i m m u n g e n mit ihrer Trennung in 3 - (α) - ol - 17 - on und 3 - (β) - ol - 17-on - Ketosteroide durchgeführt.

Die E r g e b n i s s e der n e u t r a l e n B e s t i m m u n g e n waren folgende:
Bei 10 Patienten von 12 Prostatakarzinomträgern lagen die Anfangswerte der neutralen C-17-Ketosteroide völlig im normalen Bereich.

Es ergab sich hieraus keinerlei Anhalt für das Bestehen eines Neoplasmas.

Bei 2 Patienten lagen die Ausgangswerte enorm hoch:

n 40.64 mg/die (P. 70 Jahre alt)
n 139.14 mg/die (P. 81 Jahre alt)

Bei den ersten 10 Patienten konnte z u B e g i n n der H o r m o n t h e r a p i e eine wesentliche E r h ö h u n g der n e u t r a l e n C-17-Ketosteroide wahrgenommen werden, und zwar bei fast allen Fällen auf nahezu das Doppelte des Ausgangswertes:

	Vor d. Bhdlg.	Alter d. Pat.	Im Anf. d. Bhdlg.
1.	5.69 mg/die	82 Jahre	14.25 mg/die
2.	13.16 mg/die	73 Jahre	24.60 mg/die
3.	7.19 mg/die	72 Jahre	17.05 mg/die
4.	17.6 mg/die	43 Jahre	27.00 mg/die
5.	11.21 mg/die	65 Jahre	17.82 mg/die
6.	11.14 mg/die	68 Jahre	17.20 mg/die
7.	10.08 mg/die	58 Jahre	16.77 mg/die
8.	3.8 mg/die	69 Jahre	
9.	7.69 mg/die	61 Jahre	18.29 mg/die

3 Patienten gingen nach Beginn der Behandlung in ihrer Steroidausscheidung wie folgt zurück:

	Vor d. Bhdlg.	Alter d. Pat.	Im Anf. d. Bhdlg.
10.	6.37 mg/die	82 Jahre	4.64 mg/die
11.	40.64 mg/die	70 Jahre	13.12 mg/die
12.	139.14 mg/die	81 Jahre	79.32 mg/die

Bei weiterer Hormonverabfolgung reduzierten sich die kompensatorisch überschießenden Werte wieder, erreichten jedoch in keinem Fall die Ausgangswerte. Diese langsame Verminderung in der Ausscheidung war weitaus unabhängig von der Höhe der verabreichten Hormondosis und ihrer folgenden Veränderungen.

H a m b u r g e r gab an, daß bei Testoveronapplikation eine Erhöhung der neutralen C-17-Ketosteroide im Urin um durchschnittlich 50 % der verabreichten Hormonmengen festzustellen sei. Ähnliche Erscheinungen bei unserer Hormontherapie waren nicht nachzuweisen. Die maximalste Erhöhung der ausgeschiedenen C-17-Ketosteroide nach Beginn der Therapie lag wesentlich unter dieser Prozentzahl und war, wie bereits erwähnt, unabhängig von der mg-Menge des applizierten Hormons.

Zur q u a l i t a t i v e n E r f a s s u n g der C-17-Ketosteroide können wir folgende Ergebnisse verwerten.

T a l b o t , B u t l e r , Mc. L a c h l a n , und F r a m e et al stellten fest, daß beim gesunden Manne das Verhältnis der alpha-Steroide zu den beta-Steroiden 10 zu 1 beträgt. Beim Eunuchen ist der alpha-beta-Quotient dergestalt verschoben, als die beta-Fraktion im das 10fache erhöht, die alpha-Fraktion dagegen entsprechend erniedrigt ist (S h o u , W u und E m m e n s).

Bei unseren prostata-erkrankten Patienten war bis auf einen Ausnahmefall bei allen dieses von T a l b o t und anderen für den gesunden Organismus angegebene Verhältnis n i c h t gefunden worden, wobei der alpha-beta-Quotient keine exakte Verschiebung in e i n e r Richtung aufwies.

Bei einem Teil der Patienten war vor Beginn der Behandlung die alpha-Fraktion erhöht, bei einem größeren Teil jedoch zu Gunsten der beta-Fraktion vermindert.

Wir erhielten folgende prozentualen Werte:

alpha	96 % ;	alpha	94 % ;	alpha	63 % ;		
beta	4 % ;	beta	6 % ;	beta	37 % ;		
alpha	75 % ;	alpha	63 % ;	alhpa	67 % ;	alpha	62 %
beta	25 % ;	beta	37 % ;	beta	33 % ;	beta	38 %

Nach Beginn der Hormontherapie mit Dehydroandrosteronacetat konnte eine deutliche Verschiebung im Hormänquotienten konstatiert werden. D i e G e s a m t a u s s c h e i d u n g erhöhte sich, ging jedoch später wieder kontinuierlich zurück. Parallel hierzu nahm in der Mehrzahl der Fälle die beta-Fraktion zu, so daß die alpha-Phase nicht nur prozentual sondern auch in ihrer mg-Menge eine Verminderung erlitt, was auf eine Einschränkung in der Produktion und Ausschüttung dieser Substanzen schließen läßt.

Hierzu einige Zahlenbeispiele:

n	10.08 mg/die		(58 J.)
α	6.42 mg/die	α= 63 %	
β	3.66 mg/die	β= 37 %	
n	6.81 mg/die		
α	3.08 mg/die	α=45 %	
β	3.73 mg/die	β=65 %	

Bei einem anderen Patienten:

n	11.21 mg/die		(65 J.)
α	8.46 mg/die	α=75 %	
β	2.75 mg/die	β=25 %	
n	17.82 mg/die		
α	9.1 mg/die	α=51 %	
β	8.72 mg/die	β=49 %	

Neues Beispiel:

n	11.17	mg/die	
α	7.54	mg/die	α·67 %
β	3.63	mg/die	β·33 %
n	17.20	mg/die	
α	8.12	mg/die	α·47 %
β	9.08	mg/die	β·53 %

Bei einem weiteren Patienten, bei dem wir die Ausscheidung über einige Monate hindurch genau kontrollieren konnten, verminderte sich der Hormonquotient ganz systematisch unter Zunahme des beta-Anteiles.

von	n	17.64	mg/die		(43 J.)
	α	13.86	mg/die	α·96 %	
	β	0.67	mg/die	β· 4 %	
über	β·11 %	;	β·16 %	; β·32 %	; β·39 % ;
bis	n	26.43	mg/die		
	α	14.71	mg/die	α· 55 %	
	β	11.72	mg/die	β· 45 %	

Bei vorübergehendem Aussetzen der Therapie gehen die Werte wieder zurück. Beim zuletzt beschriebenen Patienten nach 8tägiger Unterbrechung auf

n	16.23	mg/die	
α	13.93	mg/die	α· 85 %
β	2.3	mg/die	β· 15 %

Auch bei der Veränderung der beta-Fraktion dürfte es sich um eine produktive Aktion des durch die Hormongaben angeregten Organismus handeln, denn die veränderten ansteigenden Mengen sind weitgehend unabhängig von einem parallelen Ansteigen der Hormonzufuhr.

Neben den Fehlerquellen, die durch unexaktes Arbeiten und eventuell ungenügende Erfassung der Substanzen durch die M e t h o -

die uns eine falsche Vorstellung der humoralen Hormonverhältnisse verursachen, müssen noch weitere Momente berücksichtigt werden.

Im Abbau der Steroidhormone und deren Ausscheidung spielen Leberparenchym und Nierenepithelien eine entscheidende Rolle. Damit fällt diesen Organen die Möglichkeit zu, das Bild über den Hormonspiegel im Blut, das wir durch die Ausscheidung im Urin gewinnen, weitgehendst zu verzerren.

M. Sposito und C. Pelosio fanden, daß bei chronischen und akuten Hepartopathien eine Veränderung in der Ausscheidung der C-17-Ketosteroide im Urin eintritt, so bei akuten Hepartopathien im Durchschnitt um 21 %, bei schweren Veränderungen des Leberparenthyms, (ein Fall von akuter, gelber Leberatrophie) nur Spuren nachweisbar und bei chronischen Leberaffektionen die Ausscheidung um 33 % vermindert sei.

Ferner konnte Weißbecker aussagen, daß bei Nephrosen, hauptsächlich der primären Lippidnephrose keine Umwandlung in C-17-Ketosteroide und deren Ausschaltung im Urin zu beobachten ist, während wir bei Nephritiden ein genau umgekehrtes Bild haben, nämlich vermehrte Ausscheidung.

Es ergibt sich hieraus die Notwendigkeit, den Allgemeinzustand und das eventuelle Eintreten aller sekundären Erkrankungen unsere Patienten genauestens zu kontrollieren, um Fehlschlüsse aus falschen Hormonbildern zu vermeiden.

Zusammenfassung

Äußere und innere Faktoren der Cancerogenese wurden, soweit bekannt, aufgeführt und im Zusammenhang der eventuellen zellulären Stoffwechselstörungen betrachtet. Es wurde versucht, die wesentlichen Einwirkungen der Steroidhormone (im besonderen die der Androgene) auf den Mineralhaushalt, die Eiweißsynthese sowie den intermediären und im besonderen den zellulären Stoffwechsel eindringlich herauszustellen. Die häufig vikariierenden Relationen des ACTH zu den Gonadotropinen und ihre Auswirkungen über die entsprechenden endokrinen Drüsen auf den intermediären Stoffwechsel beim normalen und gestörten Organismus wurden betont.

Die an 12 Patienten gemachten klinischen Erfahrungen nach der Behandlung mit nebennierenrindenandrogenen Substanzen (Dehydroandrosteronacetat und Methylandrostendiol) wurden im einzelnen beschrieben. Bei allen Patienten wurden die neutralen C-17-Ketosteroide bestimmt, bei 6 Patienten die qualitative Bestimmung mit ihrer Trennung in alpha-hydroxy und beta-hydroxy-Ketosteroide ausgeführt. Es wurde festgestellt, daß bei sämtlichen Patienten vor Beginn der Behandlung der Hormonquotient vom normalen abwich, teils zu Gunsten der alpha-, teils zu Gunsten der beta-Fraktion. Durch Corticoandrogenapplikation wurden bei den meisten Patienten alpha in seiner Ausscheidung reduziert, beta erhöht. Jedoch besteht zwischen dem Anstieg der beta-Ketosteroide und der applizierten Hormonmenge keine direkt proportionale Beziehung, was auf aktive Hormonproduktion schließen läßt. Ähnliche Beobachtungen erlaubten die vorangegangene Phosphatasebestimmungen.

Auf alle bis heute bekannten Fehlermöglichkeiten in der Ausscheidung und Erfassung der C-17-Ketosteroide wurde hingewiesen.

Herrn Prof. Fuchs erlaube ich mir, meinen aufrichtigen Dank für die Überlassung des Themas auszudrücken.

Herrn Prof. Dr. Wachsmuth danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Literaturnachweis

1. Albright, F. : Proc.Laurentian Hormon Conf.1 ,293(47)
Harrey Lecture Series 38,123(1942-43)

2. Albright, Smith u. Richardson: J. amer. med. Assoc. 116, 2465(1941)

3. Albright, Bloomberg u. Smith: Trans. Assoc. amer. Physicans 55, 248

4. Butenandt, A.: Dtsch. med. Wschr. 75, 5. (1950).

5. Butt, Mason, Stuart, Morris: Lancet 1950, 6644, 894.

6. Callow, R.K., Callow N.M., und Emmens; Bboch. J. 32, 1313 (1938)

7. Conn u. Louis: J. clin. Endocrin. 10, 12 (1950).

8. Emmens: Endocrinologie (Amm) 28. 633 (1941).

9. Emmens, Talbot, Butler u. Lachlan: Hormone Assay 1950 by Emmens.

10. Frame: Hormone Assay Emmens 1950.

11. Geissendörfer: Ärztl. Forschung 1 16/17 S. 297 (1947)

12. Gutmann, Sproul u. Gutmann A.B.: Americ. J. Cancer, 28, 485 (1936).

13. Hamburger: Acta endocrin. (Dan) 3 ,119 (1949)
Acta endocrin. (Dan) 2 ,257 (1949)

14. Heilmeyer: Klin. Wschr. 1948, 7/8.
Dtsch. med. Wschr. 73, 1/2 (1948)

15. Huggins: Science, Vol. 17, June 1943 Nr. 25, 29.

16. Herrmann, Kirstem u. Krakauer: J. clin. Endocrin. 9. 1. (1949).

17. Jores: Klin. Endokrinologie 1939

18. Kochakian: Schweiz. med. Wschr. 41. 985 (1951).

19. Koets: J. clin. Endocrin. 9. 795 (1949).

20. Lacassagneu. Raymand: C. r. Soc. Biol. 131, 586.
C. r. Soc. Biol. 132, 431 (1939).

21. Reinhardt: Angew. Medizin, Jg. 2. Heft 17.

22. Reforzo-Membrives, Trabucco u. Escadro: J. clin. Endocrin. 9, 333(49

23. Scott: J. clin. Endocrin. 9, 579(1949).

24. Selye: J. clin. Endocrin. 6, 117 (1946).

25. Sposito u. Pelosio: Policlinico 1949, 30, 902.

26. Verne u. Heberts: C. r. Soc. Biol. 142, 300 (1948)
C. r. Assoc. Anat. 22.5.48.
C. r. Soc. Biol. 143, 201 (1949).

27. Zimmermann: Z. psysic. Chemie 233 ,257 (1935)

Lebenslauf.

Cand.med. et med.dent.Gertrud Elisabeth Peppmeier, geb.Reiser,geb.11.9. 1926 in Karlsruhe.Schulbesuch in Karlsruhe und Posen.1944–45 Kriegsdienst im Lazarett (Posen).1947 Abitur in Karlsruhe.Seit 1947 Studium der Medizin und Zahnmedizin in Würzburg. Am 16.Dez.1953 Abschluss des Medizinstudiums mit dem Staatsexamen in Würzburg.

Ich versichere an Eides statt,dass ich ausser den angegebenen Hilfsquellen keine anderen benützt und bisher von keiner anderen Seite ein Thema zur Bearbeitung einer Dissertation erhalten habe.

G. Peppmeier

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG GOLOFFSTEINSTR. 5